

VU Research Portal

Astrocytes in multiple sclerosis associated neurodegeneration

Nijland, P.G.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Nijland, P. G. (2015). *Astrocytes in multiple sclerosis associated neurodegeneration: a star is born*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.lub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is een chronische inflammatoire aandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS) die bij ongeveer 1:1000 Nederlanders voorkomt. De meeste mensen die worden gediagnosticeerd met MS zijn tussen de 25 en 30 jaar oud. MS komt twee- tot driemaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De ziekte heeft een onvoorspelbaar verloop. Vooral in de eerste fase wisselen periodes van invaliditeit, zoals visuele en motorische problemen, zich af met klachtenvrije periodes. Dit wordt relapsing-remitting MS (RRMS) genoemd en komt voor bij 80% van de patiënten. Na ongeveer 10 tot 15 jaar wordt deze fase over het algemeen gevolgd door geleidelijke en meer permanente fysieke en cognitieve achteruitgang (progressie). Dit wordt aangeduid als secundair progressieve MS (SPMS). Bij een kleine groep patiënten, voornamelijk mannen, is het verloop van de ziekte direct progressief. Dit staat bekend als primair progressieve MS (PPMS). In het CZS van MS patiënten zijn verschillende ontstekingshaarden te vinden, de zogenaamde laesies of plaques. In deze laesies wordt de isolatielaag van zenuwcellen, het myeline, afgebroken door ontstekingscellen van het eigen immuunsysteem. Dit proces noemen we demyelinisatie. Na verloop van tijd verdwijnen de ontstekingscellen weer uit het brein en blijft er littekenweefsel (sclerosis) over. In RRMS patiënten worden er constant nieuwe laesies gevormd die kunnen leiden tot verschillende symptomen, afhankelijk van het getroffen hersengebied. Na verloop van tijd neemt het aantal nieuw gevormde laesies af, maar desalniettemin gaat de progressie van de ziekte door. Het wordt aangenomen dat de continue achteruitgang van de patiënt wordt veroorzaakt doordat de gedemyeliniseerde zenuwbanen niet goed kunnen functioneren en dat na verloop van tijd de zenuwcellen afsterven.

Het is tot dusver onbekend wat de oorzaak van MS is en waarom het immuunsysteem lichaamseigen eiwitten in de hersenen aanvalt. De laatste jaren zijn er een aantal nieuwe medicijnen op de markt gebracht voor MS patiënten. Deze medicijnen voorkomen dat ontstekingscellen vanuit het bloed naar het CZS migreren, waardoor de vorming van nieuwe laesies en zo ook de klachten tijdens RRMS sterk worden verminderd. Desondanks blijven de zenuwcellen afsterven en kunnen de medicijnen niet voorkomen dat de ziekte toch onverminderd doorgaat en patiënten alsnog SPMS ontwikkelen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er ook cellen in de hersenen zijn, waaronder astrocyten, die ontstekingsfactoren kunnen produceren en zo een belangrijke rol in het ziekteproces spelen. Deze stervormige hersencellen worden niet aangepakt met de huidige medicatie, waardoor de chronische ontsteking in het brein in stand wordt gehouden en het verlies van zenuwcellen doorgaat.

In het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben wij de rol van astrocyten in dit proces onderzocht met als doel om de ontsteking in de hersenen te kunnen verminderen. Daarnaast proberen wij te begrijpen welke processen zorgen voor het verlies van de zenuwcellen. Hiertoe hebben wij de energiehuishouding in astrocyten en gedemyeliniseerde axonen onderzocht. Dit alles om uiteindelijk medicijnen te kunnen ontwikkelen die de progressie van MS vertragen.

Astrocyten en ontsteking

Astrocyten zijn stervormige steuncellen in de hersenen met zeer diverse functies. Ze ondersteunen andere celtypen in het CZS, produceren een scala aan voedingsstoffen en spelen een belangrijke rol in het ontgiften van schadelijke stoffen. Tevens controleren ze welke cellen en stoffen wel en niet de hersenen binnen mogen komen door de bloed-hersenbarrière te reguleren. In het neurowetenschappelijk onderzoek ligt de focus vaak op de zenuwcellen, terwijl astrocyten essentieel zijn voor het goed functioneren van het CZS. Omdat astrocyten een centrale rol spelen in het functioneren van alle cellen in het CZS is het belangrijk om meer inzicht te krijgen in hun functie en wat de rol van deze cellen tijdens ziekte is. Astrocyten hebben bovendien niet slechts een ondersteunende rol, maar zijn ook belangrijk voor cognitie. Een recente studie waarbij humane astrocyten in een muis zijn geïnjecteerd, laat zien dat deze muizen een beter geheugen ontwikkelen en sneller kunnen leren. Dit experiment illustreert het belang van astrocyten voor hogere hersenfuncties.

In de hersenen van MS patiënten lijken astrocyten een dubbele rol te spelen. Enerzijds produceren ze beschermende factoren, maar anderzijds kunnen ze ook bijdragen aan ontstekingsreacties in de hersenen. Het bioactieve lipide ceramide is één van de ontstekingsfactoren die door astrocyten geproduceerd wordt in hersenweefsel van MS patienten, zo blijkt uit ons onderzoek in hoofdstuk 2. Ceramide zorgt ervoor dat de beschermende functie van de bloed-hersenbarrière verminderd wordt, waardoor witte bloedcellen het CZS binnen kunnen dringen en zo nieuwe MS laesies kunnen vormen. Wij hebben gevonden dat we de productie van het schadelijke ceramide door astrocyten kunnen blokkeren met behulp van het medicijn Gilenya®. Dit medicijn is recent beschikbaar voor de behandeling van MS patiënten.

In hoofdstuk 3 laten we zien dat het eiwit PGC-1alpha meer wordt geproduceerd in astrocyten in MS. In tegenstelling tot ceramide is PGC-1alpha een eiwit dat juist een beschermende werking heeft. Wij laten zien dat PGC-1alpha de hoeveelheid ontstekingsfactoren die worden geproduceerd door astrocyten kan verminderen. Cellen van het immuunsysteem die het CZS binnendringen, produceren veel vrije zuurstofradicalen die het myeline afbreken. Deze zuurstofradicalen zijn ook schadelijk voor de omliggende cellen, wat leidt tot oxidatieve schade of zelfs celdood. Astrocyten die meer PGC-1alpha produceren zijn beter beschermd tegen oxidatieve schade. Ook kunnen deze astrocyten nabijgelegen zenuwcellen beschermen tegen vrije zuurstofradicalen. PGC-1alpha zorgt er dus voor dat astrocyten in MS minder ontstekingsfactoren en meer anti-oxidanten produceren.

Uit ons onderzoek blijkt dat astrocyten in MS hersenweefsel betrokken zijn bij zowel beschermende als schadelijke processen. Het is daarom van belang om de schadelijke processen in astrocyten te blokkeren, bijvoorbeeld met Gilenya®, en de intrinsieke beschermende effecten, zoals een hogere productie van PGC-1alpha, te stimuleren.

Astrocyten en energiemetabolisme

Zenuwcellen verbruiken zeer veel energie, die nodig is om elektrische signalen door te geven. Als zenuwuitlopers gedemyeliniseerd zijn, en dus geen isolatielaag (myeline) meer hebben, hebben ze nog meer energie nodig om hun elektrische signalen door te geven. De benodigde energie wordt in de mitochondriën, de energiecentrales van de cel, geproduceerd vanuit glucose en



melkzuur (lactaat). Gedemyeliniseerde zenuwuitlopers bevatten daarom meer mitochondriën, zodat ze meer energie kunnen produceren om te blijven functioneren. Tijdens de productie van energie in de mitochondriën komen echter ook vrije zuurstofradicalen vrij die schadelijk zijn voor de cel en de energiehuishouding van de zenuwcel verstoren. Dit leidt ertoe dat gedemyeliniseerde zenuwuitlopers op den duur toch te weinig energie over hebben om te kunnen functioneren en daardoor uiteindelijk afsterven.

Astrocyten zijn verantwoordelijk voor de opname van bijna alle glucose in de hersenen en geven deze vervolgens door aan de andere cellen in het CZS. Astrocyten kunnen glucose ook eerst omzetten in lactaat en deze vervolgens aan de omliggende cellen geven. Lactaat kan, net als glucose, gebruikt worden als energiebron. Om te achterhalen of een tekort aan energie inderdaad bijdraagt aan het verlies van zenuwcellen in MS, hebben wij de energiehuishouding van gedemyeliniseerde zenuwcellen en de ondersteunende astrocyten in MS laesies onderzocht. Hiertoe hebben we in hoofdstuk 4 en 5 gekeken naar de aanwezigheid van transporteiwitten die glucose en lactaat transporteren tussen de verschillende cellen. Daarnaast hebben we onderzocht of er veranderingen zijn in de enzymen die van glucose en lactaat bruikbare energie voor de hersencellen produceren. Onze belangrijkste bevindingen zijn dat in astrocyten in MS laesies, eiwitten die betrokken zijn bij de productie en transport van lactaat, meer voorkomen in vergelijking met de astrocyten in gebieden die normaal gemyeliniseerd zijn. In de gedemyeliniseerde axonen vonden we meer enzymen die lactaat omzetten in bruikbare energie dan in de gemyeliniseerde axonen. Dit impliceert dat astrocyten de omliggende, in energienood verkerende, axonen proberen te voeden met lactaat. Lactaat levert ten opzichte van glucose veel sneller energie op voor de neuronen. Daarnaast komen bij de omzetting van lactaat in bruikbare energie antioxidantmoleculen vrij die de zenuwcellen kunnen beschermen tegen oxidatieve schade. In tegenstelling tot astrocyten hebben gedemyeliniseerde axonen in MS laesies minder glucose- en lactaattransport eiwitten dan in de normaal gemyeliniseerde gebieden. Bovendien komt een ander essentieel enzym (alpha-ketoglutaraatdehydrogenase), dat eveneens nodig is om vanuit lactaat energie te produceren, veel minder voor in zenuwcellen in een MS laesie. De zenuwcellen in MS laesies hebben dus problemen met hun energiehuishouding. Daardoor kunnen ze mogelijk niet optimaal profiteren van de steun van de astrocyten die de in energienood verkerende zenuwcellen proberen te voeden. Dit proces draagt wellicht bij aan het verlies van de zenuwcellen. Er is meer onderzoek nodig om de functionele gevolgen van bovenstaande bevindingen te bestuderen en een beter beeld te krijgen van de rol van astrocyten in MS. De volgende stap zou zijn om te onderzoeken hoe we het verstoorde energiemetabolisme in de zenuwcellen kunnen herstellen om zo het verlies van neuronen te verminderen.

Conclusies

In dit proefschrift hebben wij laten zien dat astrocyten een belangrijke rol spelen in de ontstekingsreactie en in de bescherming van zenuwcellen in MS laesies. Dit doen ze door verschillende ontstekingsfactoren, antioxidanten en energiemetabolieten te produceren. Hoewel huidige medicijnen het immuunsysteem kunnen remmen, lukt het niet om het geprikkelde brein tot rust te laten komen en dus de progressie van de ziekte te vertragen. Hiertoe is het van essentieel belang om neuroprotectieve therapieën te ontwikkelen die de schade aan de zenuwcellen kunnen

beperken en herstellen. Astrocyten zijn als sterspelers in diverse hersenfuncties uitermate geschikt om zowel de lokale ontstekingen in de hersenen van MS patiënten te remmen alsmede de omliggende cellen te beschermen. Het is daarom van groot belang om bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen niet alleen de immuun- en zenuwcellen in ogenschouw te nemen, maar ook om op zoek te gaan naar middelen die de astrocyten stimuleren het ziekteproces in MS patiënten tegen te gaan.